

## 재결정화된 PLGA의 특성에 따른 5-FU 웨이퍼의 방출거동

박정수 · 이준희 · 최명규 · 이종문 · 김문석\* · 이해방\* · 강길선†

BK-21 고분자 BIN 융합 연구팀, \*한국화학연구원 생체분자전달제어팀  
(2007년 5월 31일 접수, 2007년 7월 2일 채택)

## Effect of Recrystallized PLGA on Release Behavior of 5-Fluorouracil

Jung Soo Park, Joon Hee Lee, Myung Gyu Choi,

John M. Rhee, Moon Suk Kim\*, Hai Bang Lee\*, and Gilson Khang†

BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team,

Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea

\*Nanobiomaterials Lab, Korea Research Institute of Chemical Technology,

P. O. BOX 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

(Received May 31, 2007; Accepted July 2, 2007)

**초록 :** 본 연구에서는 재결정 PLGA 분말을 진공 건조 방법을 사용하여 제조하였다. 5-FU가 함유된 PLGA 웨이퍼를 이용한 조절된 방출을 위하여 재결정 PLGA 분말의 응용성을 연구하기 위하여 세 종류의 웨이퍼를 제조하였다: 1) 순수한 PLGA, 2) 재결정 PLGA, 및 3) 순수한 PLGA와 재결정 PLGA의 혼합(4 : 1, 1 : 1 및 1 : 4). 순수한 PLGA와 재결정 PLGA 분말은 NMR, IR과 GPC를 이용하여 비교 분석하였다. 주사전자현미경을 이용하여 제조한 웨이퍼의 표면과 단면의 형태학적 차이를 관찰하였다. 웨이퍼로부터 방출된 5-FU의 방출거동은 HPLC를 이용하여 측정하였다. 5-FU/재결정 PLGA 웨이퍼는 5-FU/순수한 PLGA 웨이퍼에 비교하여 낮은 초기 방출과 지속적 방출거동을 갖는 것을 확인하였다. 순수한 PLGA/재결정 PLGA의 비율은 조절된 방출거동을 갖게 할 수 있음을 볼 수 있었다.

**Abstract :** In this study, we fabricated recrystallized PLGA (rPLGA) particles using the vacuum drying method. In order to investigate an applicability of the rPLGA particles for controlled release system of 5-fluorouracil (5-FU) loaded PLGA wafer, we prepared three different wafers using: 1) untreated PLGA (uPLGA), 2) rPLGA, and 3) uPLGA and rPLGA (4 : 1, 1 : 1 or 1 : 4). The rPLGA particles were characterized using NMR, IR and GPC to compare with uPLGA particles. The surface and cross section morphology of the prepared wafers were observed by the scanning electron microscope. The release profile of the 5-FU loaded wafer was measured by HPLC. The 5-FU/rPLGA wafer released the incorporated 5-FU in a sustained manner with low initial burst compared to 5-FU/uPLGA. These results showed that the ratio of pure PLGA/recrystallized PLGA can affect the release behaviors.

**Keywords :** recrystallization, PLGA, biodegradable, 5-FU.

## 서 론

항암제를 체내의 암세포가 존재하는 곳에 효과적으로 전달하기 위해서 여러 가지 방법이 연구되었다.<sup>1,2</sup> 그 중 체내 이식제 방법은 현재 까지도 활발하게 연구 중에 있다. 항암제를 포함하는 체내 이식제는 생체적합성을 갖고 지속적 방출을 통하여 인체에 대한 부작용을 최소화해야만 한다.<sup>3</sup>

현재 국소투여에 적용할 수 있도록 뇌종양 치료제로서 사용되고 있는 길포드사의 Gliadel®은 1996년 미국 식품의약품 안전국(FDA) 으로부터 신경교종 절제술의 보조 치료제로 사용하는 것을 허가받아 현재 이용되고 있다.<sup>4</sup> Gliadel®에 이용되고 있는 폴리안하이드라

이드(PA)는 표면붕괴 성질을 갖는 고분자로서 약물전달을 위한 효과적인 디바이스로 연구에 사용되었다.<sup>5</sup> 하지만 PA를 합성하기 위해서 사용되는 단량체는 벤젠고리를 포함하는 파라-카복시페녹시 아세트산(CPA), 5-(파라-카복시페녹시) 발레릭산(CPV), 8-(파라-카복시페녹시) 옥타노익산(CPO), 비스(파라-카복시페녹시) 메탄(CPM), 1,3-비스(파라-카복시페녹시) 프로판(CPP), 1,6-비스(파라-카복시페녹시) 헥산(CPH) 같은 물질이 사용되며<sup>6</sup> 현재까지 보고된 연구에서 PA가 전적으로 표면분해에 의한 분해만하지 않고 벌크분해거동도 나타나고 있음이 밝혀져 가수분해 속도가 상당히 빠르기 때문에 장기간 약물을 전달하기 위한 고분자로서는 제한점이 있다.<sup>7</sup> 그에 반해 락타이드-글리콜라이드 공중합체(PLGA)는 생분해성 고분자이며 생체적합성 특징으로 인해 약물전달체와 생체물질로 다양한 분야에서 이용되고 있다.<sup>8-11</sup> 또한 분자량과 공중합성 분

†To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

율의 조절로 인하여 약물 방출을 효과적으로 조절할 수 있다는 장점을 가지고 있으며, FDA에서 허가를 받은 물질이기도 하다.<sup>12,13</sup>

본 연구에서 사용한 항암제인 5-플루오로우라실(5-FU)은 주로 화학적 치료에 사용되는 피리미딘 유도체의 항암성 대사억제제이며 위장관암, 유방암을 비롯한 몇 가지 다른 종류의 암치료를 위한 항암제이다. 또한 생물학적 짧은 반감기, 낮은 경구 흡수와 강한 부작용 때문에 지속적 방출거동과 5-FU의 공식화는 간헐적 복용량과 비교하여 환자의 편리함을 향상시키는데 유리한 결과를 가져올 수 있다.<sup>14</sup>

현재 판매되고 있는 PLGA를 이용하여 제조한 웨이퍼는 하루 안에 절반 이상의 초기방출이 일어나며 그 이후 지연시간이 흐른 후에 급격하게 방출량이 증가하는 경향을 갖는다. 따라서 이러한 초기방출을 억제하며 지속적 방출거동을 갖게 하기 위하여 진공건조법을 이용하여 PLGA를 재결정한 후 웨이퍼를 제조하여 초기방출을 줄이고자 하였다. 전 연구에서는 재결정 PLGA, 순수한 PLGA 분말과 첨가제로서 글리콜라이드 단량체를 이용하여 모델약물로 BCNU가 함유된 웨이퍼의 일주일간의 방출거동을 알아보았다.<sup>15</sup> 본 연구에서는 모델약물로 5-FU를 이용하고 재결정 PLGA와 순수한 PLGA분말의 혼합비에 따라 웨이퍼를 제조하였으며 초기방출을 줄이고 지속적 방출거동을 갖게 하기 위한 연구를 하였다. 또한 서방화 약물전달체로 이용되는 폴리(*N*-비닐 피롤리돈)(PVP)은 수용액에서 pH에 거의 영향을 받지 않으면서 오랜 시간 동안 안정한 특성을 갖고 있고 생체 적합성 고분자이며 무정형 고분자로서 고분자 지지체로부터 난용성 약물의 방출을 향상시킬 수 있다고 보고되어 본 실험에서 이용하게 되었다.<sup>16-18</sup>

본 연구에서는 재결정 PLGA와 순수한 PLGA에 PVP를 첨가한 5-FU 함유 PLGA 웨이퍼를 제형화하여 생체의 조건에서 약물방출 특성을 연구하였다. 또한 NMR, IR 및 GPC를 통하여 재결정하기 전과 후에 PLGA의 특성변화를 관찰하였으며 순수한 PLGA와 재결정한 PLGA를 혼합하여 제조한 웨이퍼의 방출거동을 통하여 재결정한 PLGA와 약물방출거동과의 관계를 고찰하였다.

## 실 험

**시약 및 재료.** PLGA는 Resomer™ RG 502H(Mw; 8000 g/mole, 락타이드/글리콜라이드 몰비, 50/50, Boehringer Ingelheim, Germany) 제품을 사용하였다. 5-FU는 순도 99% Sigma Chem.(St. Louis, Mo, USA) 제품을 구입하여 사용하였다. 부형제로서 이용한 PVP K-30은 Showa Chem. Co. Ltd. (Tokyo, Japan) 제품을 구입하여 사용하였다. 순수한 PLGA를 재결정하기 위해 사용한 용매인 아세톤은 Fischer Scientific 제품을 구입하여 사용하였다.

**PLGA 재결정과 웨이퍼 제조.** 순수한 PLGA를 재결정하기 위하여 0.2 g의 PLGA를 2 mL의 아세톤에 용해한다. 이렇게 용해된 유기 용액을 교반-외동기를 이용하여 물리적으로 균일하게 혼합하여 준 후, 진공펌프를 이용하여 유기용액을 제거한 재결정 PLGA를 얻었다. 이렇게 얻은 재결정 PLGA는 사용 전까지 데시케이터 내에서 보관하였다. PLGA 웨이퍼를 제조하기 위하여 Table 1에서 볼 수 있듯이 각 배치에 맞게 정량하여 20 mL 바이알에 넣은 후 교반-외동기를 이용하여 혼합하여 준다. 혼합된 파우더는 5 mm의

**Table 1. The Preparation Condition of 5-FU Wafer**

Batch no.	Pure PLGA (mg)	Recrystallized PLGA (mg)	PVP K-30 (mg)	5-FU (mg)
a	20	-	2	1
b	-	20	2	1
c	20	-	2	2
d	-	20	2	2
1	16	4	2	2
2	10	10	2	2
3	4	16	2	2

몰드에 주입한 후, 가압 프레스(MH- 50Y CAP 50 tons, Japan)를 이용하여 10초 동안 40 Kg/cm<sup>2</sup>의 힘을 가하여 웨이퍼를 제조하였으며 분석 및 생체의 방출실험 전까지 0 °C에서 보관하였다.<sup>19</sup>

**재결정한 PLGA의 특성분석.** 순수한 PLGA와 재결정 PLGA의 분자량 분포와 비교를 위하여 두 개의 컬럼(Shodex K-802, Shodex AsahipakGF-510, Japan)을 가진 Futecs GPC 시스템(Shodex RI-71 detector, Japan)과 표준시료로서 폴리스티렌을 이용하였으며 이동상으로 클로로포름을 이용하여 0.8 mL/min의 유속으로 측정하였다.<sup>20,21</sup> 재결정 PLGA와 순수한 PLGA의 구조적 차이 변화를 확인하기 위하여 <sup>1</sup>H-NMR(Bruker 300 MHz, USA)와 FT-IR(GX, Perkin Elmer, USA)을 이용하여 관찰하였다.

**PLGA와 웨이퍼의 형태학적 분석.** 순수한 PLGA, 재결정 PLGA, 웨이퍼의 표면과 단면의 형태를 관찰하기 위하여 주사전자현미경(SEM, S-2250N, Hitachi, Japan)을 사용하여 관찰하였다. 양면테이프를 부착한 금속판 위에 시료를 고정시킨 후 플라즈마 스퍼터(SC 500K, Emscope, UK)를 이용하여 아르곤 분위기 하에서 90초 동안 백금 코팅하였다. 코팅이 완료된 시료는 전자현미경을 이용하여 15 kV에서 관찰하였다.

**생체의 방출거동.** 각 배치에 따라 제조한 PLGA 웨이퍼에서 5-FU의 생체의 방출은 pH 7.6인 인산염완충용액(PBS) 20 mL에 넣은 후 70 rpm으로 일정하게 교반하면서 37.5 °C에서 실시하였다. 일정 시간 간격으로 1 mL씩 시료를 취하여 HPLC를 이용하여 분석하였다. 분석에 이용한 컬럼으로는 ProntoSIL Eurobond C<sub>18</sub>(4.0 × 150 mm, 5 mm) Bischoff Chromatography사 제품을 이용하였다. 이동상은 50 v/v% 아세트니트릴을 이용하였으며 1시간 동안 초음파를 실시하여 잔류 공기를 제거한 후 사용하였다. 유속은 0.8 mL/min, 시료 주입량은 20 mL였으며 검출과장은 250 nm에서 분석하였다.

## 결과 및 토론

**재결정 PLGA의 특성분석.** 순수한 PLGA와 재결정 PLGA의 구조적 변화 유무를 확인하기 위하여 <sup>1</sup>H-NMR을 통해서 분석하였다. Figure 1에서처럼 PLGA에서 LA의 CH<sub>3</sub>의 proton은 δ=1.15, 1.28, 1.38, 1.45, 1.48, 1.50 ppm에서 확인하였고 CH는 δ=5.07, 5.09, 5.12, 5.18 ppm에서 확인하였다. GA의 CH<sub>2</sub>의 신호는 δ=4.57, 4.58, 4.62, 4.64, 4.68, 4.72, 4.76, 4.81 ppm에서 확인하였다. 또한 순수한 PLGA와 재결정 PLGA의 작용기를 확인하기 위하여 FT-IR을 이용하여 분석하였다. Figure 2에서처럼 PLGA에

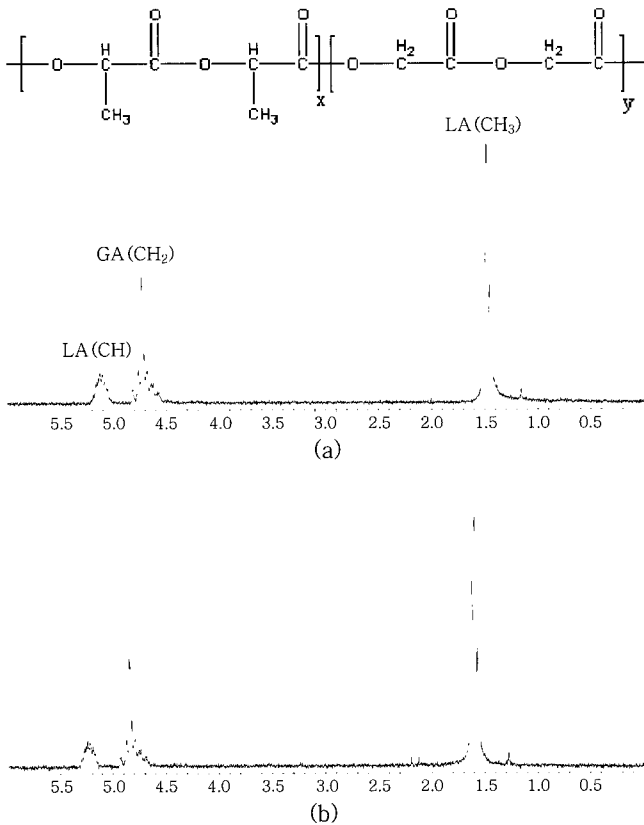


Figure 1. <sup>1</sup>H-NMR spectra. (a) pure PLGA and (b) recrystallized PLGA in CDCl<sub>3</sub>.

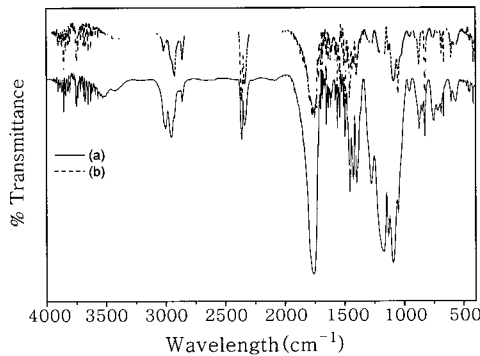


Figure 2. IR spectra. (a) pure PLGA and (b) recrystallized PLGA.

서 C-H 스트레칭은 2900~3000 cm<sup>-1</sup>, C=O 스트레칭은 1761 cm<sup>-1</sup>, C-O 스트레칭은 1100~1300 cm<sup>-1</sup>에서 확인하였다.<sup>22,23</sup> 순수한 PLGA를 재결정하는 과정에서 상대적 분자량의 변화를 알아보기 위하여 GPC를 이용하였으며 Figure 3과 Table 2에서 볼 수 있듯이 분산도 값이 1.527에서 1.532로 증가함을 확인하였다. <sup>1</sup>H-NMR와 FT-IR 분석을 통하여 순수한 PLGA를 재결정한 후에도 구조적 변화가 일어나지 않았음을 확인하였고 GPC결과를 통하여 머무름시간과 분산도를 이용하여 비교하였을 때, 재결정 과정 중에 PLGA 분자량 변화가 없음을 확인할 수 있었다.<sup>24</sup>

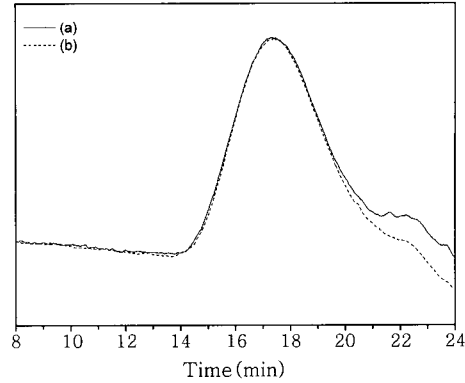


Figure 3. GPC diagrams of (a) pure PLGA and (b) recrystallized PLGA.

Table 2. The Characterization of Pure and Recrystallized PLGA

PLGA Type	Retention time <sup>a</sup>	Polydispersity <sup>a</sup> ±STD <sup>b</sup>
Pure PLGA.	17.316	1.527±0.011
Recrystal PLGA	17.383	1.532±0.056

<sup>a</sup>Measured by GPC (based on standard polystyrene). <sup>b</sup>N=3.

**형태학적 관찰.** Figure 4는 순수한 PLGA와 재결정 PLGA의 SEM 사진이다. 사진에서 볼 수 있듯이 순수한 PLGA는 백색의 덩어리 형태를 하며 분산되어 있는 반면에 재결정 PLGA는 순수한 PLGA와는 달리 판상형태를 가지고 있음을 확인하였다. Figure 4의 결과에서 볼 수 있듯이 순수한 PLGA 보다 재결정한 PLGA가 판상형태를 이루고 있어 수분의 침투가 용이하지 않을 것임을 확인하였으며<sup>15</sup> 이러한 PLGA 분말의 형태에 따라서 약물의 초기 방출에 영향을 줄 수 있음을 예상할 수 있었다.

Figure 5는 순수한 PLGA와 재결정 PLGA로 제조한 웨이퍼의 표면과 단면을 나타내었다. 순수한 PLGA로 제조한 웨이퍼의 표면은 균열이 존재하는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 재결정 PLGA로 제조한 웨이퍼의 표면에서 알 수 있듯이 순수한 PLGA 웨이퍼 표면에서 존재하는 균열을 다소 감소시킬 수 있었다. 또한 단면 사진에서는 재결정 PLGA 웨이퍼의 단면이 순수한 PLGA 웨이퍼에서는 볼 수 없는 여러 개의 겹겹이 쌓인 층을 이루고 있음을 확인할 수 있었다.

Figure 6은 순수한 PLGA와 재결정 PLGA를 혼합하여 제조한 웨이퍼의 표면과 단면의 사진이다. 재결정 PLGA의 함량을 증가시키며 따라서 표면에 존재하는 균열이 점점 증가하는 것을 확인하였다. 하지만 단면의 사진에서는 재결정 PLGA 함량이 증가할수록 여러겹 촘촘히 쌓인 층이 점차 증가하는 경향을 볼 수 있었다. 이러한 표면과 단면의 결과로부터 재결정 PLGA의 함량에 따라서 초기방출을 줄여 주고 지속적 방출거동을 나타낼 것으로 예상되었다.<sup>25</sup>

**생체의 분해거동.** 재결정 PLGA의 함량에 따라 제조한 웨이퍼에서 측정된 pH 변화는 Figure 7에 나타내었다. 재결정 PLGA의 함량이 증가함에 따라 보존액의 pH가 점차 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 그에 반해 순수한 PLGA로만 제조한 웨이퍼에서의 보다 재결정 PLGA로만 제조한 웨이퍼의 pH 변화가 더 작음을 확인하였다. 이러한 결과는 Figures 5와 6에서 웨이퍼 표면의 균열에 의한 영향으로 인하여 PLGA 분해 산물의 영향으로 사료되며 웨이퍼 표

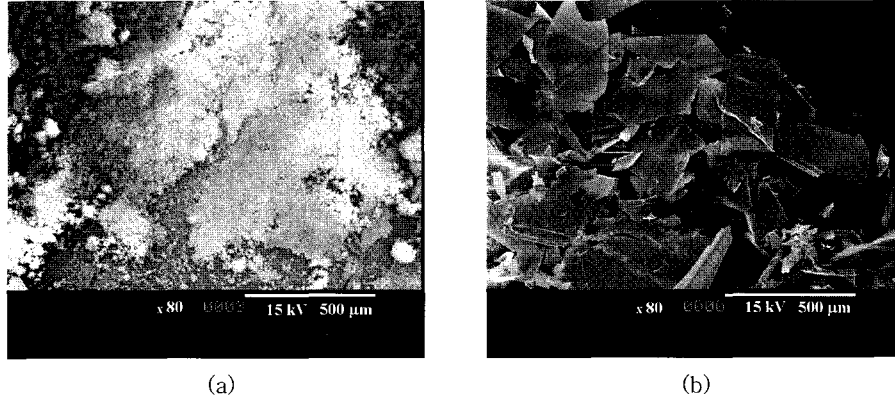


Figure 4. SEM micrography according to PLGA type. (a) pure PLGA and (b) recrystallized PLGA (magnification : x 80).

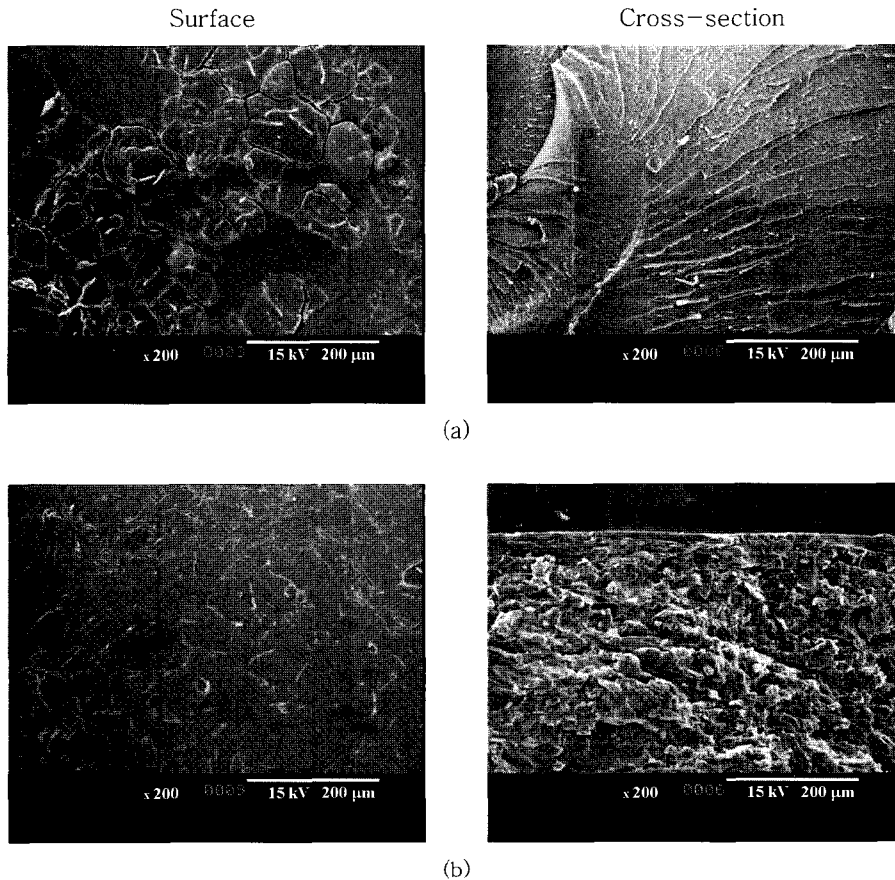
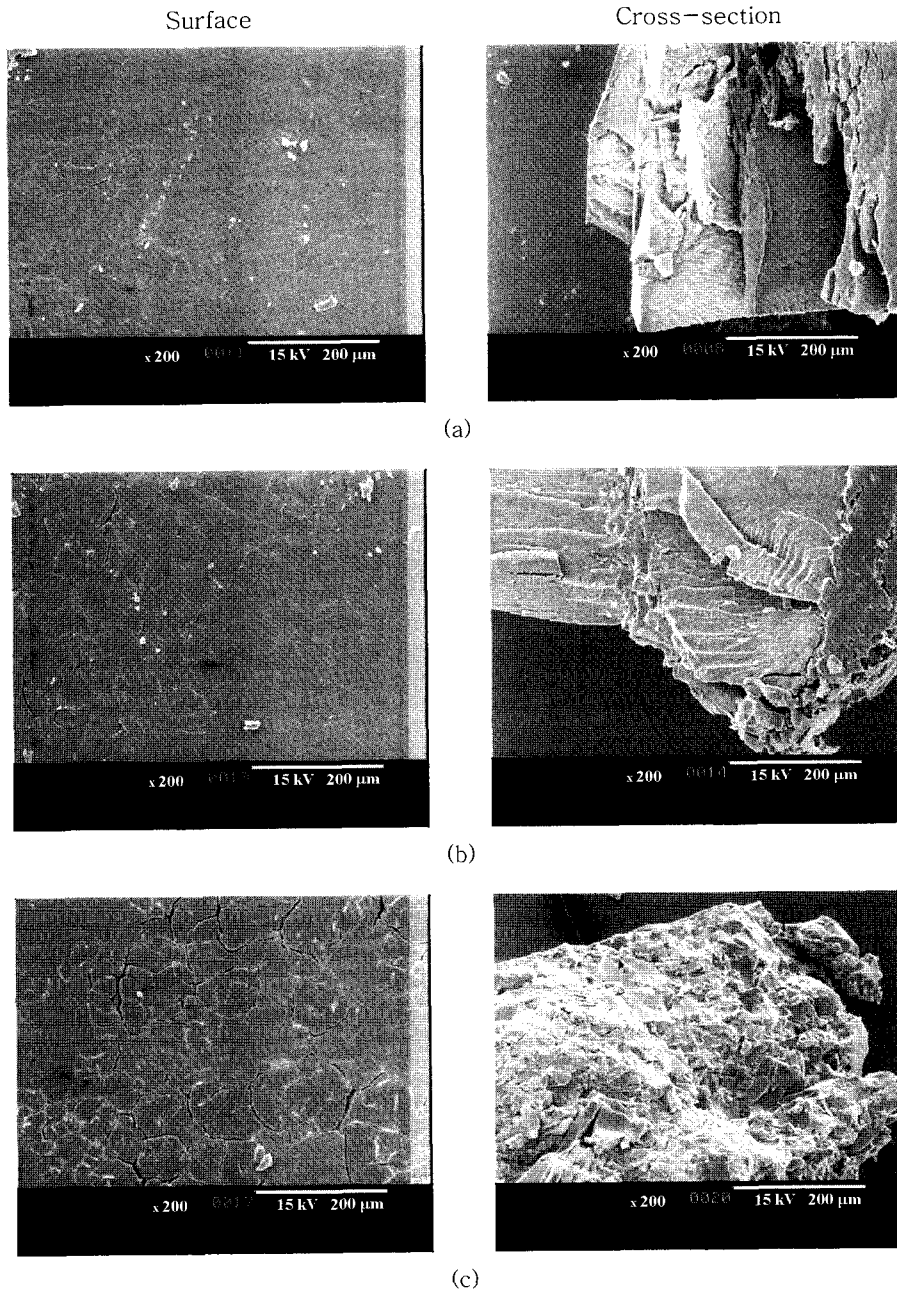


Figure 5. SEM micrography of surface and cross-section. (a) pure PLGA and (b) recrystallized PLGA (magnification : x 200).

면에 존재하는 균열이 증가함에 따라서 pH가 점차 큰 쪽으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다.<sup>26,27</sup>

**생체의 방출거동.** 제조된 웨이퍼를 이용하여 2주 동안 생체의 약물방출거동을 알아보았다. Figure 8은 웨이퍼 제조시 사용한 약물의 양과 PLGA의 형태에 따른 생체 외 방출거동을 나타내었다. 제조시 사용한 약물의 측면에서 살펴보면 약물의 양이 증가할수록 약 1일 이내에 초기 방출이 더 많았으며 그 이후 방출이 지속되었음을 확인할 수 있었다. 제조시 사용한 PLGA의 형태 측면에서 살펴보면 순

수한 PLGA로 제조한 웨이퍼가 재결정 PLGA로 제조한 웨이퍼에서 방출보다 초기방출 측면에서 제조시 사용한 약물의 양과 무관하게 약 2배 정도 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 그 후 약 7일까지 지연시간을 보이고 7일 이후에는 다시 방출이 계속되는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 Figure 5의 웨이퍼 표면에서 알 수 있듯이 재결정 PLGA 웨이퍼의 균열이 순수한 PLGA 웨이퍼의 균열보다 더 적기 때문에 사료된다. 또한 약 7일까지의 지연시간을 갖는 것은 PLGA의 벌크 분해 특성에 기인하여 웨이퍼의 내부와 외부에 침투된 수분



**Figure 6.** SEM micrography according to pure PLGA : Recrystallized PLGA blend ratio: (a) 4 : 1, (b) 1 : 1, and (c) 1 : 4. (magnification : x 200).

에 의하여 약물이 방출되기 때문이다.<sup>28,29</sup> 이러한 벌크분해 특성에 기인한 지연시간을 줄이기 위하여 순수한 PLGA와 재결정 PLGA를 혼합한 웨이퍼를 제조하였다. Figure 9는 순수한 PLGA와 재결정 PLGA를 혼합한 웨이퍼의 방출거동으로써 혼합하지 않고 제조한 웨이퍼보다 초기방출이 더 크게 나타났다. 이것은 Figure 6의 웨이퍼 표면에서 알 수 있듯이 재결정 PLGA의 양을 증가시키에 따라서 점차 표면의 균열이 증가하기 때문으로 사료된다. 또한 Figure 6의 단면에서 드러나듯이 재결정 PLGA의 양을 증가시켰을 때 제조한 웨이퍼 표면에 층을 이루고 있음을 확인할 수 있었다. 이것은 Figure 9의 (3) 결과에서 알 수 있듯이 재결정 PLGA의 양을 증가시켰을 때,

초기 방출 이후에 약물의 지속적 방출거동을 갖게 하는데 기여하는 것으로 사료된다. 따라서 순수한 PLGA와 재결정 PLGA로 제조한 웨이퍼보다 재결정 PLGA의 비율을 증가시켜 혼합 제조하였을 때 약물이 지속적 방출거동을 갖음을 확인할 수 있었다.

### 결론

본 연구에서는 진공건조법을 이용하여 PLGA를 재결정하였으며 재결정 PLGA와 순수한 PLGA를 NMR, IR, GPC를 이용하여 특성 분석하였다. 또한 PLGA 분말의 형태, 제조시 사용한 약물의 양, 순

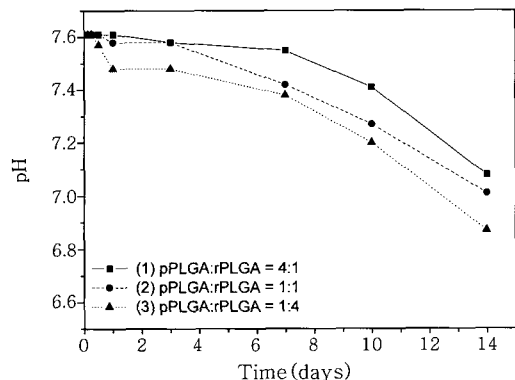


Figure 7. pH change according to recrystallized PLGA content at pH 7.61 medium.

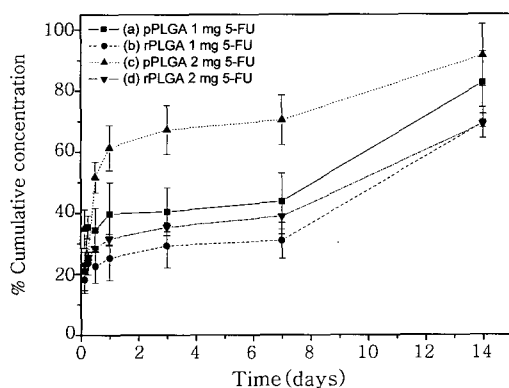


Figure 8. 5-FU release behavior at pH 7.61 medium.

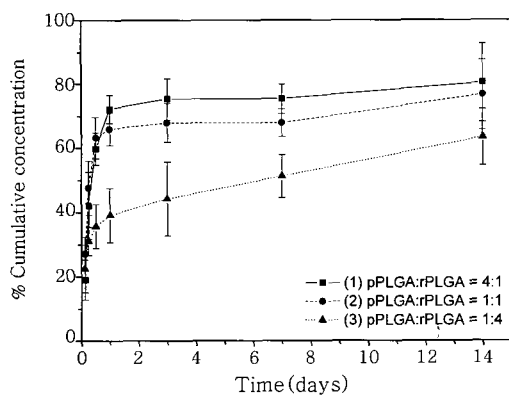


Figure 9. 5-FU release behavior of blended wafer.

순한 PLGA와 재결정 PLGA를 혼합하여 웨이퍼를 제조할 수 있었다. SEM 관찰을 통하여 표면의 균열과 단면의 층을 확인할 수 있었다. 순수한 PLGA와 재결정 PLGA를 혼합하여 제조한 웨이퍼가 약 24 시간 동안 초기방출 이후에 지속적 방출거동을 확인함으로써 PLGA의 별크분해 특성으로 인한 약물방출의 지연시간을 다소 해결할 수 있었다. 이러한 실험결과를 바탕으로 분말의 형태가 다른 재결정 PLGA와 순수한 PLGA의 혼합비율을 조절하여 다양한 방출속도를 얻을 수 있음을 확인할 수 있었다.

현재 모델약물로서 5-FU를 이용하여 순수한 PLGA와 재결정

PLGA를 이용하여 초기방출을 억제하면서 지속적 방출거동을 갖기 위한 웨이퍼의 연구가 계속 진행 중에 있다.

감사의 글 : 본 연구는 과학기술부(2007-02485, F104AA010005-06A0101-00510)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

## 참고 문헌

1. R. E. Harbaugh, R. L. Sanders, and R. F. Reeder, *Neurosurgery*, **23**, 693 (1988).
2. U. Bickel, T. Yoshikawa, and W. M. Pardrige, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **10**, 205 (1993).
3. T. M. Allen, W. W. Cheng, J. I. Hare, and K. M. Laginha, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **6**, 513 (2006).
4. D. S. Moon, G. Khang, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer (Korea)*, **26**, 128 (2002).
5. B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, and J. E. Lemons, *Biomaterials Science: An introduction to Materials in Medicine*, Academic Press, Wiley, 2005.
6. A. Göpferich and J. Tessmar, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **54**, 911 (2002).
7. T. K. An, J. S. Lee, P. K. Shin, G. Khang, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **64**, 135 (2002).
8. G. Khang, M. S. Kim, S. H. Cho, I. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **1**, 9 (2004).
9. W. Y. Jang, S. H. Kim, I. W. Lee, M. S. Kim, J. M. Rhee, G. Khang, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 100 (2005).
10. K. S. Seo, K. D. Hong, H. Hyun, M. S. Kim, G. Khang, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 109 (2005).
11. J. T. Ko, J. H. Lee, J. M. Kim, M. S. Kim, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **3**, 158 (2006).
12. J. C. Cho, G. Khang, H. S. Choi, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer (Korea)*, **24**, 728 (2000).
13. J. S. Lee, J. H. Shin, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer (Korea)*, **27**, 9 (2003).
14. G. Khang, S. W. Kim, J. C. Cho, J. M. Rhee, S. C. Yoon, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **11**, 89 (2001).
15. J. S. Park, J. T. Ko, J. H. Shin, J. S. Cho, J. M. Rhee, M. S. Kim, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer (Korea)*, **31**, 201 (2007).
16. M. Iwata and H. Ueda, *Drug. Dev. Int. Pharm.*, **22**, 1161 (1996).
17. W. G. Lu, Y. Zhang, Q. M. Xiong, Y. C. Bao, and Q. H. Chen, *Chin. Pharm. J.*, **30**, 24 (1995).
18. K. P. Chowdary and K. V. Ramesh, *Indian Drugs*, **32**, 477 (1995).
19. T. K. An, H. J. Kang, D. S. Moon, J. S. Lee, H. Seong, J. K. Jeong, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer (Korea)*, **26**, 670 (2002).

20. H. Hyun, Y. H. Cho, S. C. Jeong, B. Lee, M. S. Kim, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **30**, 28 (2006).
21. M. S. Kim, K. S. Seo, H. Hyun, S. K. Kim, G. Khang, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **304**, 165 (2005).
22. X. Sun, Y. Duan, Q. He, J. Lu, and Z. Zhang, *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 599 (2005).
23. L. Wang, S. Venkatraman, L. H. Gan, and L. Kleiner, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, **72B**, 215 (2005).
24. A. J. Domb, C. F. Gallardo, and R. Langer, *Macromolecules*, **22**, 3200 (1989).
25. A. C. Albertsson and S. Lundmark, *J. Macromol. Sci. Chem. A*, **27**, 397 (1990).
26. H. Tsuji and T. Ishizaka, *J. Appl. Polym. Sci.*, **80**, 2281 (2001a).
27. H. Tsuji and T. Ishizaka, *Macromol. Bio-Sci.*, **1**, 59 (2001b).
28. I. Grizzi, H. Garreau, S. Li, and M. Vert, *Biomaterials*, **16**, 305 (1995).
29. Y. Doi and A. Steinbüchel, *Biopolymers*, Wiley-VCH Verlag GmbH Weinheim, vol. 4, pp 154-155 (2001).